FARMACOLOGIA DE LA VALLESIA DICHOTOMA

I.—PRINCIPALES PROPIEDADES FARMACODINAMICAS DE SUS EXTRACTOS. II.—FARMACODINAMIA DE SUS ALCALOIDES.

POR

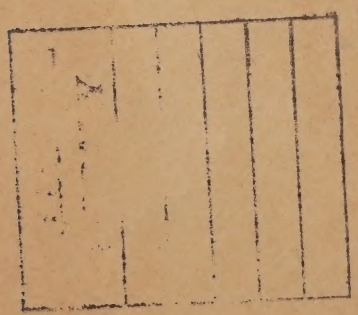
CARLOS GUTIERREZ-NORIEGA

Trabajos del Laboratorio de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas de Lima.

LIMA—PERU

1936

WELLCOME
LIBRARY
pam
QV766
1936
G98f



22501290876

FARMACOLOGIA DE LA VALLESIA DICHOTOMA

I.—PRINCIPALES PROPIEDADES FARMACODINAMICAS DE SUS EXTRACTOS *

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

Por **Carlos Gutierrez-Noriega**

(Trabajo del Laboratorio de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas de Lima).

Introducción

La Vallesia Dichotoma, conocida con el nombre vulgar de cuncuna, es un arbusto del Norte del Perú. Se encuentra en los terrenos arenosos de los departamentos de Piura, Lambayeque y Libertad. Pertenece al género Valesia de la familia de las apocináceas.

Esta planta es considerada, en las zonas nombradas, como medicinal. La infusión de sus hojas constituye un remedio popular para combatir ciertas enfermedades infecciosas, y su empleo está muy generalizado. No se ha verificado sobre ella, ni en nuestro país ni en el extranjero, ningún estudio farmacológico. En el presente trabajo demostramos que posee substancias de naturaleza alcaloídea e interesantes propiedades farmacodinámicas.

MATERIAL DE TRABAJO Y TECNICA DE INVESTIGACION

Antes de proceder al aislamiento de los principios químicos activos utilizamos, para la investigación farmacodinámica, diferentes extractos (acuoso, alcohólico, etéreo) de las hojas y demás partes verdes de la planta; la acción de las infusiones y macerados también fué estudiada. Estas preparaciones, convenientemente dosificadas, han sido inyectadas a los perros, anestesiados por cloralosa, por vía endovenosa. El registro de la presión arterial ha sido verificado por medio del manómetro de Ludwig. Al mismo tiempo que la presión arterial estudiamos los efectos sobre la respiración (trazados con los neumógrafos de Bert o Verdin y con tambor de Marey); los efectos sobre los volúmenes renal y esplénico (método oncográfico); y los efectos sobre el volumen pulmonar (método del tubo intrapleural de Jackson).

Otros detalles acerca de los procedimientos de investigación serán señalados posteriormente.

RESULTADOS

EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

La inyección de cualesquiera de los preparados de Vallesia Dichotoma antes citados practicada en la vena safena del perro cloralosado produce una caída inmediata e intensa de la presión arterial. Naturalmente, la cuantía del descenso depende de la dosis inyectada. Con los extractos acuosos, producto que hemos empleado

---

* Comunicación a la Facultad de Ciencias Médicas.

muy especialmente en este trabajo, un centigramo de substancia por kilogramo de peso, propinados en solución acuosa, produce una hipotensión muy apreciable. Examinaremos a continuación las características de este fenómeno.

En primer lugar observaremos que la caída tensional es casi inmediata a la inyección, 20 ó 30 segundos después de esta. Muchas veces la hipotensión es precedida por una ligera elevación de la presión, que sólo persiste unos quince o treinta segundos. A continuación se verifica el brusco descenso. Sin embargo, no en todos los casos se manifiesta la reacción en esta forma; si la dosis no fué muy elevada la presión decrece en grado lento y progresivo, de tal suerte que podemos observar la variación durante unos diez minutos. Los extractos acuosos de Vallesia Dichotoma producen, pues, dos tipos de caída de la tensión: uno inmediato y profundo, originado, en general

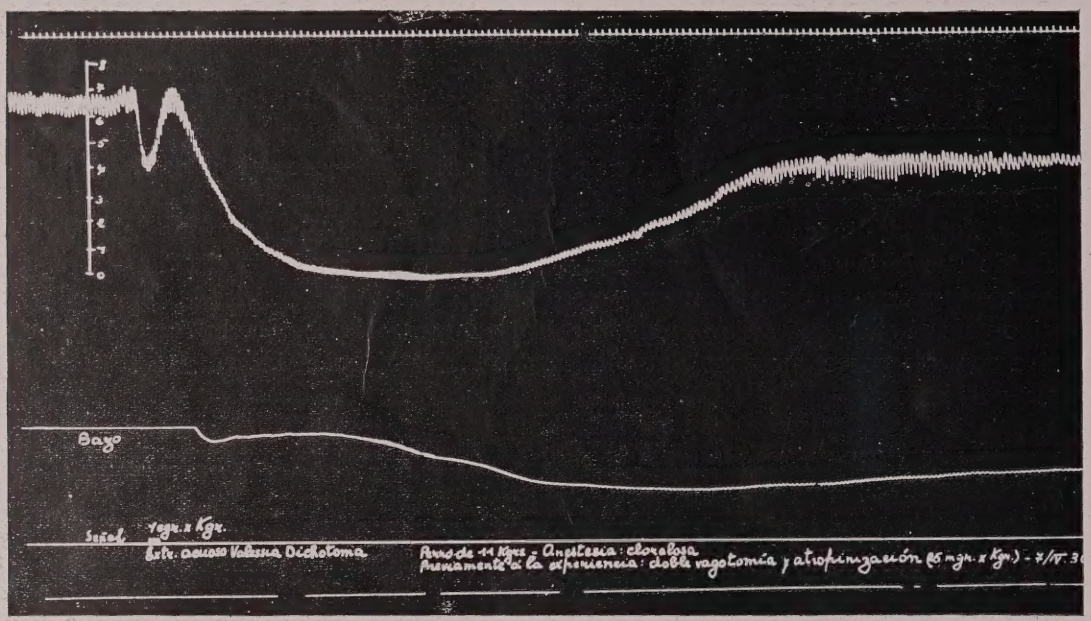
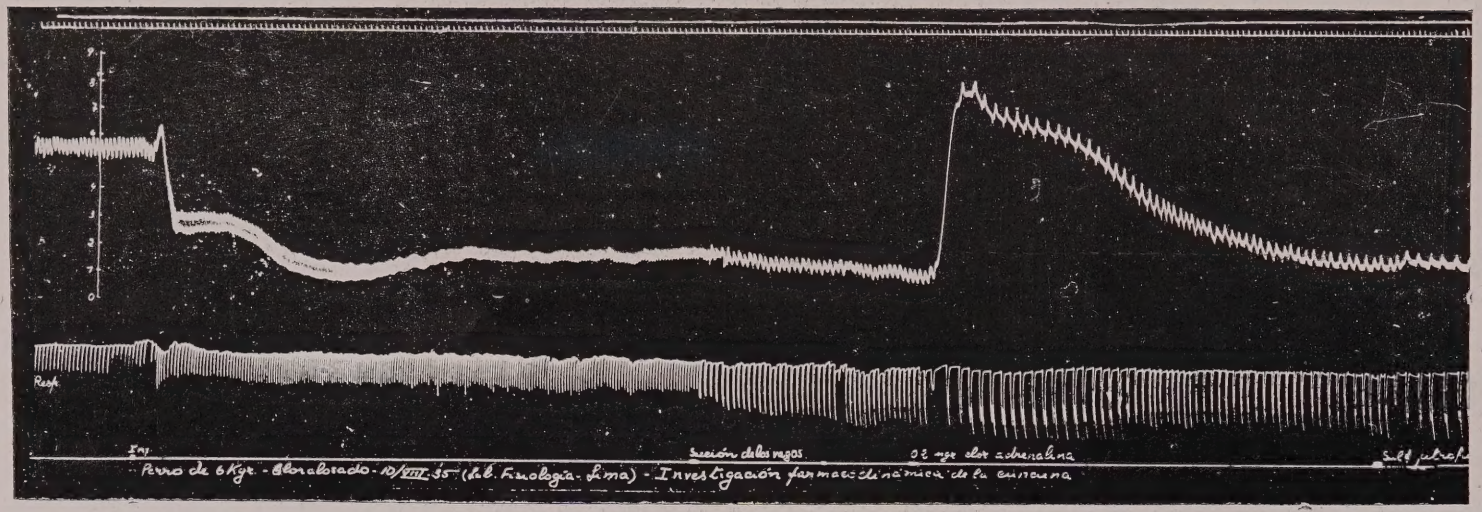


Fig. 1.—Registro de la curva de presión arterial y del volumen esplénico. En la parte superior la señal de tiempo (cronógrafo de Jaquet), regulado al décimo de minuto. Al medio, la presión y el esplenograma. En la parte inferior la señal eléctrica. Se ve que después de la inyección del extracto, en el punto indicado por la última señal, se produce brusca hipotensión, que es seguida de una elevación fugaz; luego se observa una segunda caída de tensión que es definitiva y más intensa. Las modificaciones del esplenograma no son inmediatas, pero una vez que se inicia la esplenoconstricción (descenso del esplenograma) se continúa lenta y progresivamente, a la vez que la presión asciende pero sin alcanzar su primitivo nivel.

por las altas dosis (mayores de 0.01 gr. por Kgr. de peso); y otro paulatino y progresivo, producido por las dosis menores y algunas veces también por las medianas.

La duracción de la hipotensión esta en relación a la dosis empleada. Las muy pequeñas, un milígramo de extracto acuoso por kgr. de peso por ejemplo, sólo producen un decenso fugaz y poco marcado; o aún siendo regularmente profundo, siempre de corta duración (de 50 a 100 segundos). Después del pequeño cambio la presión vuelve a su cifra normal. Las altas dosis en cambio, tienen efectos prolongados. En general, la dosis de uno o dos centígramos por kilo de peso produce una hipotensión que se mantiene durante media hora, o aún más. En muchas experiencias determinamos la persistencia de la hipotensión durante cinco o más horas.

En el curso del estado hipotensivo se presentan variaciones que vamos a indicar. En la mayoría de los casos hay a continuación de la mengua brusca de la presión, y después de unos 50 ó 100 segundos de aquélla, una recuperación de presión,



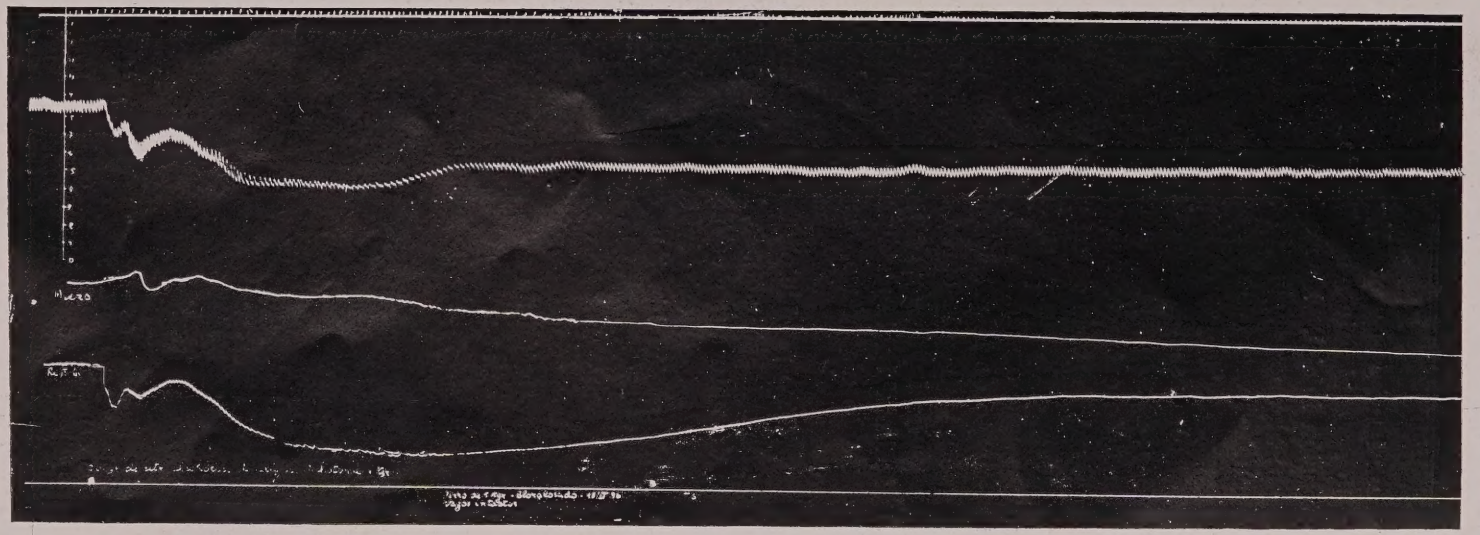


Fig. 2.—En el gráfico superior, curva de presión y neumograma. En la parte superior el tiempo (décimo de minuto); abajo señal eléctrica. Después de la inyección, indicada por esta, hay brusca hipotensión precedida de una leve elevación (0.5 cm. Hg.). Los movimientos respiratorios se aceleran y amplifican. Luego, la doble vagotomía no restituye, ni siquiera en parte, la presión. La inyección de adrenalina, como se puede observar, produce su efecto habitual.

En el gráfico inferior tenemos registros de presión, y de volúmenes esplénico y renal. Arriba señal de tiempo (1/10') y abajo señal eléctrica. Obsérvese la frecuente caída en dos tiempos de la presión, lo mismo que en la curva del gráfico superior. Las variaciones que sufren el esplenograma y el nefrograma son las mismas que detallamos en el texto. El esplenograma asciende poco después de la inyección, luego baja m u y lentamente mientras la presión se eleva. La contracción renal es intensa en la fase de dilatación esplénica. Luego, el riñón aumenta de volumen a medida que la esplenoconstricción se acentúa.

a veces tan intensa que llega hasta el valor inicial y en muy raros casos lo sobrepasa. Por lo general este aumento de la presión no es muy importante y no llega a la cifra de tensión inicial. Mas esta parcial recuperación de la tensión no se mantiene mucho tiempo; algunos segundos o minutos después se reinicia un s e g u n d o d e s c e n s o, que muchas veces es más acentuado que el primero y siempre más durable que éste. Este segundo descenso es lento, como brusco el primero.

La recuperación de la presión se verifica rápidamente si la dosis inyectada fué pequeña; se marca, entonces, un ascenso tan breve como el descenso mismo. Pero si la cantidad de extracto fué elevada, la recuperación de tensión se hace muy lentamente; en general, después de un paulatino incremento que dura cinco o diez minutos la presión se estabiliza en una cifra de uno o dos cm. de Hg. por debajo del valor inicial, y así permanece una o más horas. En diversas experiencias hemos conseguido determinar que al aumento de la presión se aduna una disminución del volumen esplénico; de suerte tal que mientras la curva de presión asciende el esplenograma desciende.

La inyección de infusión (al 10%) de V a l l e s i a D i c h o t o m a es muy activa; 1 cm^3 basta para producir, en ciertos casos, hipotensión profunda y durable. El extracto alcohólico, empleado a las mismas dosis que el acuoso, es asimismo muy activo.

Otro producto que empleamos en estas experiencias es el dializado de la solución de extracto acuoso, lo cual nos permite aseverar que la substancia hipotensora no es de naturaleza coloidal, o, por lo menos, que ella es dializable.

De todo esto infiérese que la V a l l e s i a D i c h o t o m a posee un principio activo de acción hipotensora muy evidente.

Efectos sobre la respiración.—Al mismo tiempo que la caída de tensión arterial se produce incremento en intensidad y en frecuencia de los movimientos respiratorios. Este resultado no se ha manifestado constantemente en nuestras experiencias. La interpretación de esta observación reclama nuevas investigaciones.

Efectos sobre el volumen pulmonar.—Utilizando para su determinación el método antes mencionado hemos comprobado que, en algunos casos, el volumen pulmonar dis-

Fig. 3.—Registro de volumen pulmonar. La primera inyección de 0.01 gr. de extracto acuoso de V. Dichotoma por kilo de peso, en el instante indicado por la señal eléctrica, produce disminución apreciable del volumen pulmonar (aumento de la amplitud del trazado). La adición de una segunda dosis intensifica, como es dable observar, la misma variación notablemente.

minuye. Mas esta propiedad farmacodinámica de los extractos de vallesia tampoco es constante y sólo nuevas experiencias permitirán la confirmación y elucidación de su mecanismo. En ciertas experiencias, no muchas en verdad, hemos observado la producción de una reacción manifiestamente asmatiforme. Se trataba de perros que habían recibido altas dosis de extracto acuoso (3 a 5 cgrs. por kgr. de peso). En la mayoría de los casos, bajo la influencia de las altas dosis, la respiración se hace muy profunda y regular y en ciertas experiencias se percibe un característico estertor.

Efectos sobre el volumen esplénico.—En numerosas experiencias, no en todas, comprobamos un aumento del volumen del bazo después de la inyección. Pero esta va-

riación no es prolongada. Cuando la hipotensión está ya francamente establecida se inicia una progresiva esplenoconstricción. Se trata, al parecer, de un proceso de regulación funcional, que tiende a contrarrestar la caída de tensión. Efectivamente, en muchos casos hemos observado—ya antes lo hicimos notar—que a medida que el bazo se contrae la tensión arterial aumenta. Si esta esplenoconstricción, siquiera en parte, es producida por la acción de los principios activos de la vallesia, es cuestión que aún resta determinar.

Efectos sobre el volumen renal.—Inmediatamente después de la inyección del extracto se produce una marcada disminución del volumen del riñón. Esta variación es prolongada con las altas dosis. En algunos experimentos la mengua del volumen renal se mantiene tanto como la hipotensión, mas por lo general desaparece mucho antes; e incluso obsérvase un ascenso, a veces notable, del trazado, con intensificación del pulso renal. Según esto, a la nefroconstricción inicial sigue una vasodilatación con aumento del volumen del órgano.

Resistencia del perro anestesiado a la inyección de los extractos.—Desde el punto de vista toxicológico es del mayor interés determinar la dosis letal de estos productos. Inyecciones repetidas (de 1 cgr. por Kgr. de peso cada vez) producen sucesivas caídas de tensión. Cuando el animal ha recibido 3 cgrs. o más por kilo de peso se obtiene una hipotensión máxima; entonces la cifra fluctúa entre 1 ó 2 cm. de Hg. o aún llega a ser inferior a 1 cm. Sin embargo, es posible inyectar, obtenida ya esta exageradísima hipotensión, nuevas dosis sin producir la muerte del perro. Otras substancias hipotensivas, como la yohimbina, producen el deceso después de obtenido el máximo descenso de presión. Con los extractos de vallesia dichotoma observamos una resistencia notable aún cuando la presión se encuentre por debajo de 1cm. de Hg. He inyectado hasta 7 y 10 cgrs. por kilo de peso sin producir la muerte. En algunos casos ésta sólo tuvo lugar algunas horas después, pero nunca de inmediato.

El perro no anestesiado es todavía más resistente; después de la inyección de dosis muy altas de extractos (5 a 8 cgrs. por kilo) el animal se conduce casi normalmente, o sólo sufre un ligero debilitamiento en sus movimientos expontáneos.

Con el fin de determinar el mecanismo de la hipotensión producida por los extractos de Vallesia Dichotoma emprendidos las investigaciones que exponemos a continuación:

Efecto de la Vallesia Dichotoma sobre el funcionamiento del corazón.—La hipotensión característica de las substancias que estudiamos podría ser originada por una acción tóxica sobre el miocardio, con debilitamiento de su fuerza de contracción. Diversas experiencias en ranas, conejos y en perros mismos, nos permiten aseverar que esta acción cardiotóxica no se produce. En el perro y en el conejo el corazón continúa latiendo regularmente, aún después de la administración de fuertes dosis, no ofreciendo el cardiograma ninguna mengua. En la rana, el corazón se retarda y aumenta la amplitud del cardiograma. Estos resultados, sin embargo, reclaman nuevas indagaciones. Mas desde ahora es legítimo afirmar que los principios activos de vallesia dichotoma no producen efectos cardiotóxicos.

Vallesia dichotoma y sistema nervioso vegetativo.—La excitación, central o periférica del parasimpático; o la sección farmacológica del simpático, podrían ser, asimismo, mecanismos de esta hipotensión.

Los perros con vagos seccionados reaccionan con tanta intensidad a los extractos como los perros con vagos intactos; lo cual elimina la posibilidad de una excitación del centro bulbar del neumogástrico. Tampoco la doble vagotomía practicada en el curso de la hipotensión restablece la presión arterial.

La excitación de las terminaciones parasimpáticas no explica la hipotensión que producen los extractos de vallesia. La atropina, que suprime los efectos de las drogas

excitantes de las terminaciones de este sistema, no impide, ni suprime si ya se ha producido, la hipotensión de la vallesia. Los perros atropinizados, en los cuales la más fuerte excitación eléctrica del cabo periférico del vago es del todo inefectiva, la reacción a los extractos es tan intensa como en los perros sin atropinización.

Descartamos, también, la posibilidad de una acción simpaticolítica. La excitación eléctrica del gran esplácnico o del ganglio solar durante el estado hipotensivo, producen siempre hipertensión. La adrenalina conserva su poder hipertensor. La efedrina también produce la curva de hipertensión que le es característica. Si el extracto de Vallesia es inyectado en el curso de la hipertensión efedrínica, la hipotensión se manifiesta con la profundidad acostumbrada. Además, en los perros yohimbinizados o ergotaminizados el efecto hipotensivo de los extractos se conserva.

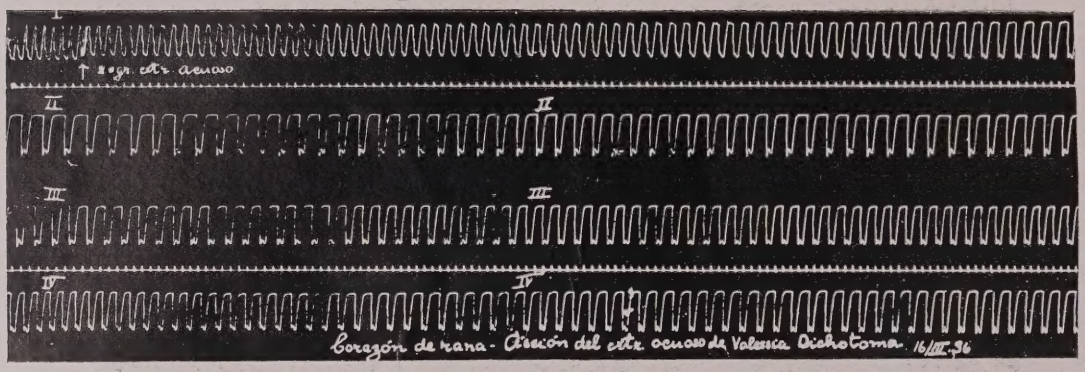


Fig. 4.—Cardiogramas de rana. La inyección intraperitoneal de 0.02 grs. de extracto acuoso de V. Dichotoma, a la vez que la instilación de algunas gotas de su solución sobre el corazón produce bradicardia e intensificación de la fuerza del sístole, como se observa en los trazados sucesivos I, II, III y IV, indicando la flecha el momento en que se propina el fármaco. El trazado anterior a la flecha corresponde al cardiograma normal.

En consecuencia, los mecanismos simpaticolítico y parasimpaticotropo quedan eliminados. En general, la hipotensión de la vallesia dichotoma no se puede explicar a base de una excitación o inhibición de alguno de los sistemas neurovegetativos.

Vallesia Dichotoma y senos carotídeos.—La excitación de las terminaciones vasosensibles del seno carotídeo podría originar la hipotensión. Algunos principios químicos, por lo menos, excitan estas terminaciones generando polípnea. Mas la hipotensión valesínica se produce, sin mengua, en el perro con senos carotídeos denervados, por lo cual debemos eliminar la posibilidad de este mecanismo.

Vallesia Dichotoma y centro vasoconstrictor bulbar.—En algunas experiencias seccionamos la médula, inmediatamente por debajo del bulbo raquídeo, prosiguiendo el experimento con ayuda de la respiración artificial. En estas condiciones inyectamos, siempre endovenosamente y a la dosis de 1 cgr. por kilo, el extracto acuoso de vallesia dichotoma. La hipotensión se manifiesta con su curva característica. Naturalmente, en este caso la caída de tensión no puede ser muy profunda (por ejemplo de 8 ó 9 cm. a 1 ó 2 cm., como sucede en las experiencias con perro intacto) pues la sección transversa de la médula origina marcada hipotensión. Este resultado nos permite afirmar que las substancias activas de vallesia dichotoma no actúan sobre el centro vasoconstrictor bulbar. Podría actuar, en cambio, sobre los centros vasoconstrictores raquídeos. La elucidación de esta posibilidad reclama nuevas investigaciones; sin embargo, desde ahora podemos aseverar que poco o nada intervienen estos centros nerviosos en la acción farmacodinámica que estudiamos, pues en los perros ergotaminizados o yohimbinizados la actividad de los extractos de vallesia es siempre la misma.

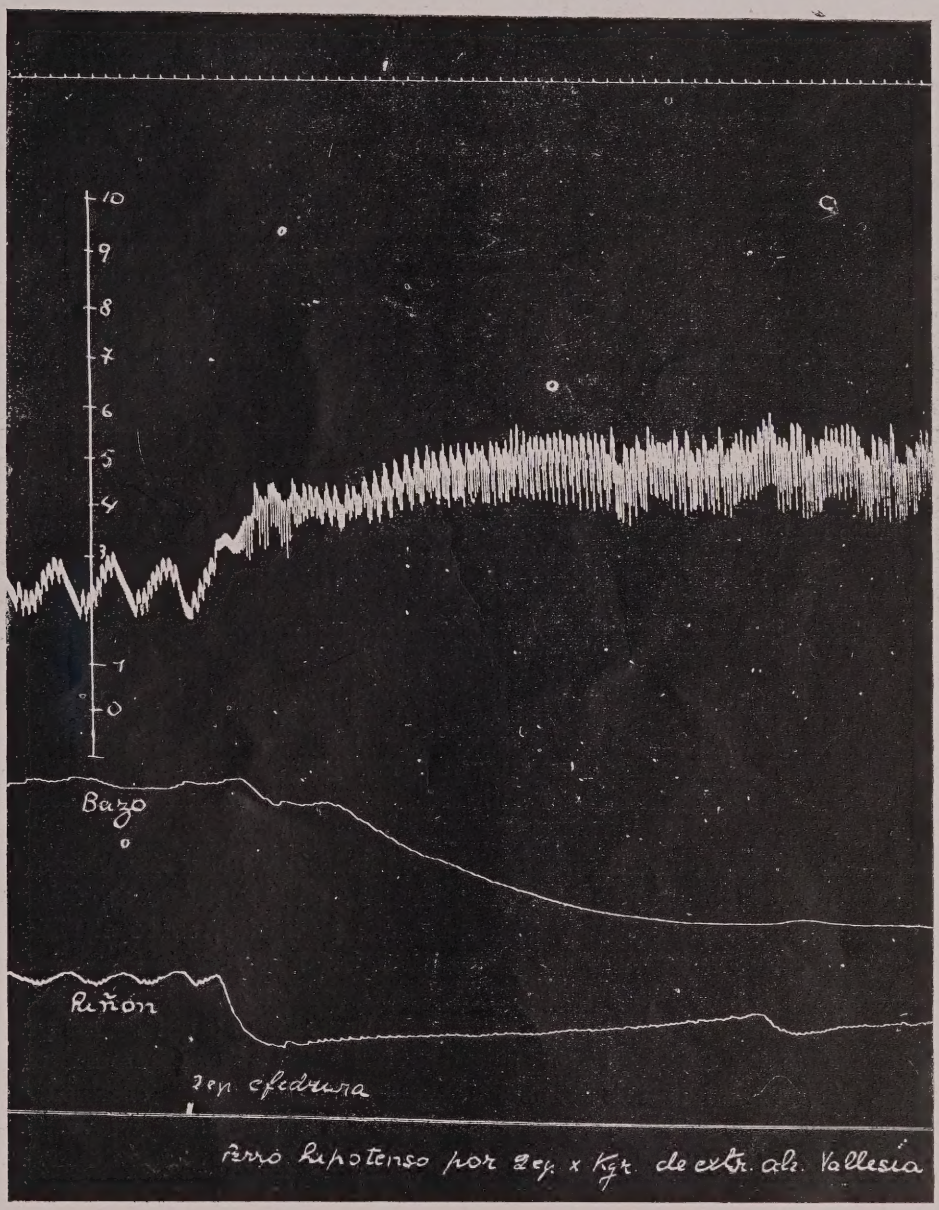


Fig. 5.—Trazados de presión y de volúmenes esplénico y renal. Antes de aplicar la inyección de efedrina (2 cgrs.) que se indica en la señal eléctrica inferior, el animal recibió una inyección de 0.02 grs. por kilo de extracto acuoso de V. Dichotoma, que produjo la hipotensión entre 2 y 3 cm. de Hg. que se aprecia en el gráfico. Observamos que la efecdrina eleva la presión sólo 2 cm. de Hg. y que este ascenso se mantiene como en el perro normal. Al mismo tiempo, el bazo y el riñón que se encontraban contracturados por efecto de la primera inyección se retraen aún más.

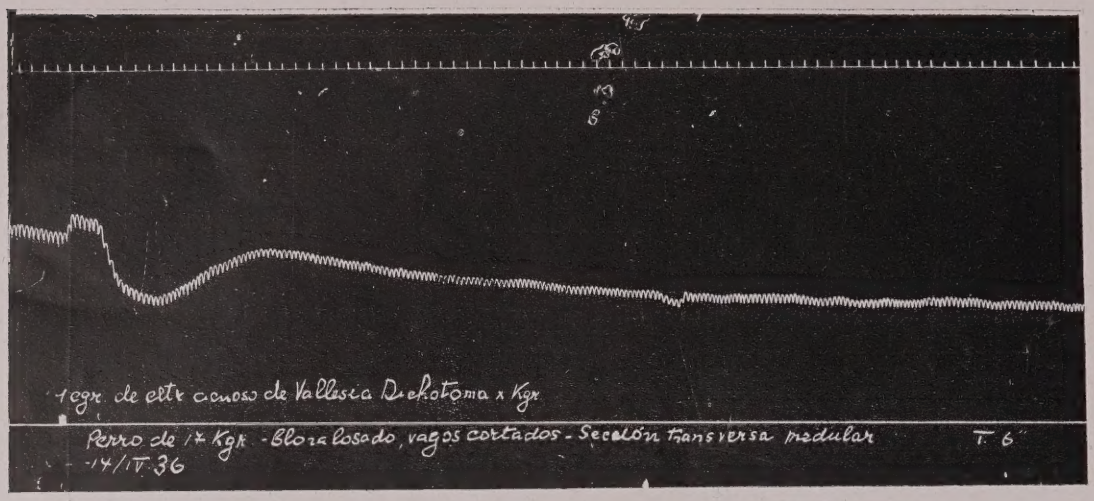


Fig. 6.—Curva de presión. Perro con sección transversa de la médula espinal a nivel de los primeros segmentos cervicales, y mantenido con respiración artificial. La inyección de la solución del extracto, en el punto indicado por la señal, produce sus efectos habituales. Tiempo arriba al décimo de minuto.

DISCUSION

La propiedad más importante de los principios activos de la Vallesia Dichotoma es su efecto hipotensivo. Está aún por determinar si otras modificaciones que produce en el organismo (sobre la respiración, volumen pulmonar, volúmenes renal y esplénico, etc.) se deben a la acción directa de la substancia o a reacciones funcionales originadas por la hipotensión.

Siendo así que estos principios farmacodinámicos no actúan sobre el corazón, sistema neurovegetativo, senos carotídeos y centros vasoconstrictores, debemos presumir que la acción farmacológica es de localización periférica, sobre el sistema capilar o sobre las arteriolas cuya vasodilatación induciría. Mas resulta imposible, en el momento actual, emitir una hipótesis siquiera aproximada sobre el mecanismo que produce tal vasodilatación de origen periférico, pues las ideas acerca de los procesos farmacodinámicos de las substancias vasodilatadoras están actualmente sometidas a nueva revisión. "Una gran cantidad de substancias vasodilatadoras—escriben A. Fleich y L. Calvin-Franel en un trabajo que acababan de publicar (v. Arch. Internat. de Physiol, marzo de 1936)—no obrarían puede ser, sino por intermedio de una substancia liberada en los tejidos, los capilares o las paredes de las arterias, bajo su influencia, y que sería el agente inmediato de la vasodilatación". De allí por qué, en nuestras conclusiones sobre el mecanismo hipotensor de los extractos de vallesia, nos limitamos a eliminar posibilidades sin prejuzgar el mecanismo real.

Las investigaciones de orden farmacognósico que estamos practicando nos permiten ya afirmar que el principio hipotensor es un alcaloide, el cual ofrece todas las características farmacodinámicas descubiertas en los extractos.

De otra parte, la escasa toxicidad de la substancia que estudiamos, la intensidad y larga duración de sus efectos farmacodinámicos, nos permiten sospechar la posibilidad de ser útil en Terapéutica.

CONCLUSIONES

1. La Vallesia dichotoma, de la familia de las apocináceas, es un arbusto indígena del Perú hasta el presente no estudiado farmacológicamente.

2. Sus diferentes extractos y sus alcaloides—actualmente en vía de estudio—tienen un señalado efecto hipotensor.

3. Aún no está determinado el mecanismo íntimo de esta hipotensión. Por el momento se sabe lo siguiente: no se origina por estímulo, central o periférico, del sistema nervioso parasimpático, ni por acción simpáticolítica. Tampoco actúa sobre el centro vasoconstrictor bulbar ni sobre los centros vasoconstrictores medulares. No estimula las terminaciones nerviosas del seno carotídeo. No tiene efecto tóxico o depresivo sobre el corazón.

4. En consecuencia, la hipótesis que más se ajusta a los resultados experimentales es esta: el alcaloide hipotensor de la Vallesia Dichotoma actúa periféricamente relajando las arteriolas o los capilares.

5. La toxicidad de los principios activos de la Vallesia es muy reducida. Las dosis que originan los máximos efectos farmacodinámicos están muy lejos de la dosis letal.

6. Otras acciones farmacodinámicas, sobre el riñón, bazo volumen pulmonar, centro respiratorio y corazón, también han sido estudiadas; mas la interpretación de los resultados obtenidos reclama nuevas investigaciones.

II.—Farmacodinamia de sus Alcaloides

En un trabajo anterior determinamos que los extractos, y otros preparados farmacológicos, de la planta peruana Vallesia Dichotoma poseen notables efectos hipotensores. Con la colaboración del químico, Dr. Víctor Cárcamo, hemos obtenido de esta planta una substancia que tiene todas las características de los alcaloides. Sólo me ocuparé, en este trabajo, del estudio farmacodinámico de este nuevo producto.

Los estudios que he verificado con el alcaloide u alcaloides de la Vallesia Dichotoma me permiten afirmar que son este o estos productos los que condicionan la hipotensión característica de los extractos. Inyectado endovenosamente su solución acuosa, he obtenido una hipotensión del todo similar a la que obtuve al tratar de los extractos.

Luego he repetido en una serie de numerosas experiencias todas las investigaciones que en el trabajo anterior practique con los extractos. Los resultados han sido idénticos. Para no incurrir en repeticiones debo, simplemente, dar una síntesis de las **conclusiones.**

Por el momento damos el nombre de valesina al producto aislado de la Vallesia Dichotoma, nombre que, por cierto, no determina especificidad química alguna. La valesina puede ser uno o más alcaloides de la planta que estudiamos. Examinemos sus propiedades farmacodinámicas:

1. Produce hipotensión profunda y durable en el perro anestesiado por la **cloralosa.** Los caracteres de esta hipotensión son los mismos que hemos señalado al tratar de los extractos. La dosis de un miligramo por kilogramo de peso de clorhidrato de valesina produce ya una hipotensión muy ostensible, y es en nuestro criterio, equivalente, por cierto sólo con aproximación, a la dosis de un centigramo por kilo de extractos.

2. Durante la hipotensión producida por la inyección endovenosa de clorhidrato de valesina hay aceleración de la respiración.

3. Obsérvase, además, primero fugaz aumento y luego disminución progresiva y durable del volumen esplénico. A medida que el bazo se contrae la presión tiende a recuperarse. Es posible que ambos fenómenos se originen por un aumento de la secreción de la médulo-suprarrenal.

4. El volumen renal disminuye inmediatamente después de la inyección de valesina. Este cambio es simultáneo a la caída de presión e incluso suele precederlo; unas veces es fugaz con las pequeñas dosis, y muy prolongado con las fuertes dosis. En general, a la disminución del volumen sucede una progresiva recuperación del mismo. A veces el riñón aumenta considerablemente al mismo tiempo que el pulso renal se intensifica marcadamente. Esto indica que a la brusca vasoconstricción renal siguen una

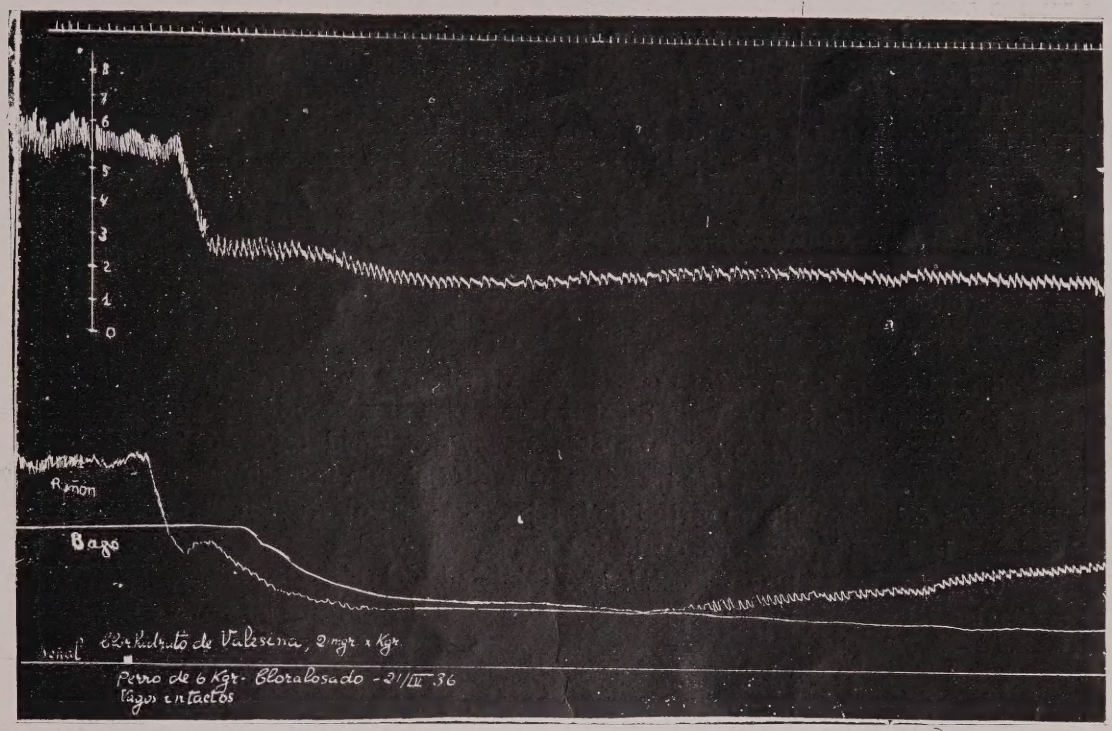


Fig. 1.—Trazados de presión arterial y de volúmenes renal y espénico. La inyección de 0,001 gr. por kilo de peso de clorhidrato de valesina produce inmediata hipotensión (de 6 a 2 cm. de Hg.). El riñón se contrae bruscamente y su trazado desciende por debajo del esplenograma. En un segundo tiempo se inicia una progresiva esplenoconstricción a la vez que la presión asciende levemente. En un tercer tiempo, el nefrograma asciende y el esplenograma prosigue su descenso, por lo cual se entrecruzan ambas curvas una segunda vez.

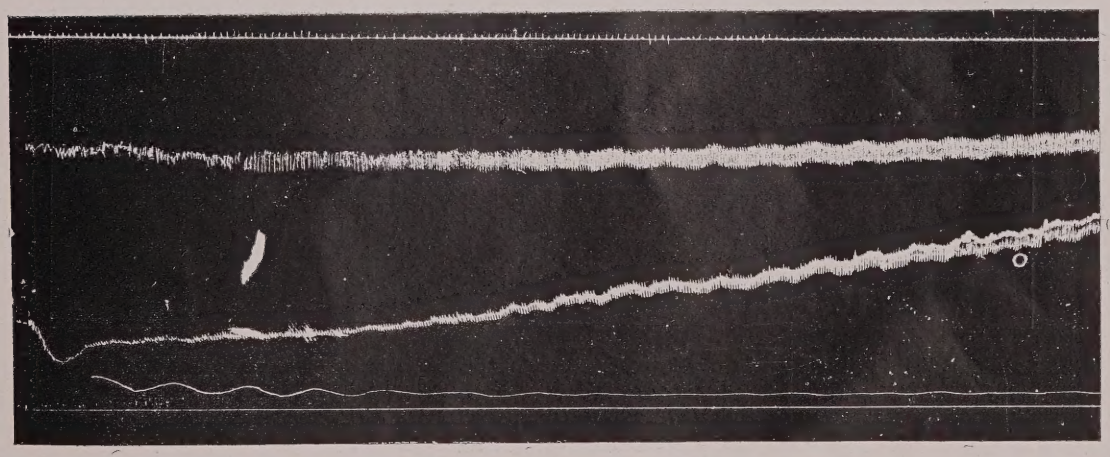


Fig. 2.—Trazados de presión, riñón y bazo. Antes de proceder a la presente experiencia el animal recibió endovenosamente 0,001 gr. de Clorhidrato de valesina por kilo de peso. La segunda inyección, de 0,0005 gr. por kilo de la misma substancia, sólo produce un lento y poco intenso descenso en la presión ya considerablemente rebajada por la primera. En cambio, la esplenoconstricción es fuerte e inmediata. El bazo, que ya estaba contraído, aumenta levemente por la segunda inyección, para contraerse luego lentamente. La curva del riñón—esta es la observación que interesa en este gráfico—sufre un progresivo e intenso ascenso y notable intensificación del pulso renal. En consecuencia, un factor aún no determinado produce vasodilatación renal.

progresiva vasodilatación. Podemos aseverar—gracias a experiencias que en adelante vamos a exponer—que el primer efecto, la vasoconstricción, depende del alcaloide que estudiamos; el mecanismo de la vasodilata está aún por determinarse.

El orden cronológico de los fenómenos es, por lo general, el siguiente: pocos segundos después de la inyección de valesina se produce nefroconstricción, hipotensión y aumento de volumen esplénico; en una segunda fase se inicia la esplenoconstricción lenta y progresivamente, al mismo tiempo que la presión asciende; en una tercera fase, mientras el bazo continua disminuyendo de volumen, el riñón se dilata y su pulsación se intensifica. Esta vasodilatación renal no es indefinida, después de un período de máxima intensidad el trazado de riñón desciende muy lentamente hasta el nivel que tenía antes de la inyección.

5. El corazón no sufre mengua funcional alguna. Al contrario, en la rana se advierte incremento de la amplitud del cardiograma al mismo tiempo que bradicardia. Mas no es posible afirmar que este alcaloide tenga propiedad cardiotónica; el refuerzo del sístole que se observa en los trazados y aún al simple inspección puede originarse por distensión del miocardio en virtud de los prolongados diástoles que se producen—lo cual origina la bradicardia— según la ley de Starling.

6. La valesina no modifica la excitabilidad del sistema nervioso vegetativo. No excita las terminaciones ni centros parasimpáticos, es siempre activa en el perro a-

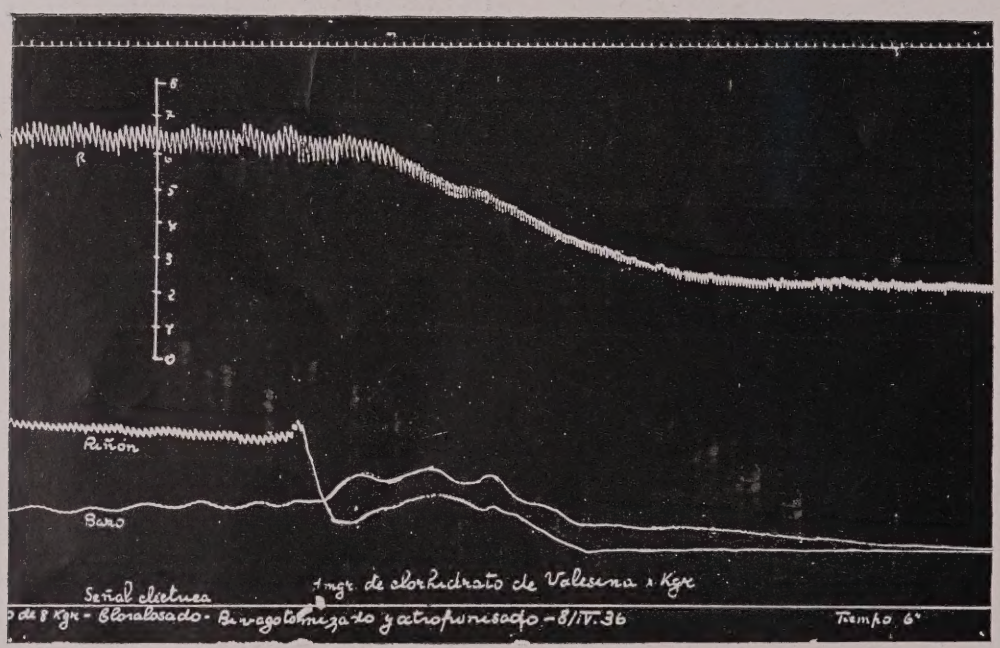


Fig. 3.—Trazados de presión, riñón y bazo. Antes de aplicar la inyección de valesina se practicó la denervación de ambos senos carotídeos. Después de la inyección de este alcaloide obsérvase la hipotensión, la nefroconstricción y muy leve esplenoconstricción en la forma acostumbrada. Esta última es precedida por una corta fase de esplenodilatación no infrecuente en otras experiencias, lo que motiva el entrecruzamiento de los trazados de ambas vísceras.

tropinizado y vagotomizado. No es simpaticolítica; no invierte la acción de la adrenalina y la excitación eléctrica del gran esplánico o de los filetes simpáticos postganglionares que parten del semilunar, en el perro valesinado, produce siempre hipertensión.

7. No produce acciones tóxicas o depresivas sobre los centros nerviosos vaso-

constrictores. Su efecto es el mismo en el perro con sección transversa, cervical superior, de la médula.

8. Tampoco actúa estimulando las terminaciones nerviosas del seno carotídeo, pues la hipotensión se produce en el perro bilateralmente denervado.

Todas estas aseveraciones están sustentadas en múltiples experiencias. Luego, no se posible dudar que el producto aislado posee todas las propiedades farmacodinámicas de los extractos de Vallesia Dichotoma. Por ende, la valesina es el alcaloide hipotensor de esta planta. La hipótesis que más se ajusta a los hechos experimentales para explicar el mecanismo de esta hipotensión es la que hemos expuesto al estudiar la acción de los extractos; es decir, este alcaloide actuaría, sin afectar el sistema nervioso, directamente sobre las túnicas vasculares (arteriolas o capilares) o bien indirectamente por intermedio de alguna subtancia vasodilatadora producida por estímulo de la misma valesina.

A fin de esclarecer el mecanismo del efecto para dójico de la valesina sobre los vasos del riñón— donde hemos visto que actúa como vasoconstrictor—emprendimos una serie de experiencias sobre el riñón aislado y perfundido. Al mismo tiempo nos ha parecido interesante comparar los efectos de la valesina con los de la histamina, la subtancia hipotensora que, en diversos aspectos, ofrece ciertas similitudes con la valesina. Expondremos a continuación esta parte de la investigación:

TECNICA DE LA INVESTIGACION

El riñón, unido a un regular fragmento de su arteria, es separado del perro anestesiado. La irrigación, con líquido de Ringer-Locke, se verifica por medio del aparato de perfusión de Pachon. En uno de sus frascos se dispone el Ringer-Locke puro; en los otros este mismo líquido mas el alcaloide que se quiere examinar. Utilizamos una solución, en el Ringer, con 1 por diez mil o por cien mil de valesina. En el tercer frasco del aparato depositamos una solución equivalente de histamina. De otra parte, el riñón que por intermedio de su arteria va unido a la canula irrigadora del aparato de Pachon, se encierra dentro de un encógrafo, que a su vez está unido a un tambor registrador; las variaciones de la aguja de éste se inscriben en el quimógrafo.

RESULTADOS

La irrigación del riñón con el Ringer-Locke que lleva la valesina produce un inmediato descenso del nefrograma, la cual corresponde a una disminución del volumen renal. Este resultado es, en verdad, paradójico, pues siendo la valesina una subtancia hipotensora y, con toda probabilidad, un vasodilatador directo. Sin embargo ya en los estudios verificados sobre el perro intacto se demostró la existencia de su evidente acción nefroconstrictora (en esas experiencias el nefrograma descencia simultaneamente a la presión). El afecto nefroconstrictor sobre el órgano perfusado confirma, pues, el resultado obtenido en las experiencias con el animal intacto. Por consiguiente, si la valesina tiene propiedad vasodilatatriz directa debemos eceptuar al riñón de este aserto. Cuando este órgano perfundido se somete a la acción de esta droga se observa, además, disminución notable de la salida del líquido perfusor a través de la vena, tal como se obtiene, en idénticas condiciones, por influencia de la adrenalina. Es entonces interesante concluír en que valesina y adrenalina poseen acciones similares sobre el riñón.

Si mientras dura el descenso del nefrograma producido por la valesina dejamos de irrigar con esta substancia y abrimos cauce a la solución que contiene la histamina, veremos que la curva del trazado asciende porque, naturalmente, produce un marcado aumento del volumen renal. Contrariamente, si a un riñón que se encuentra vigorosa-

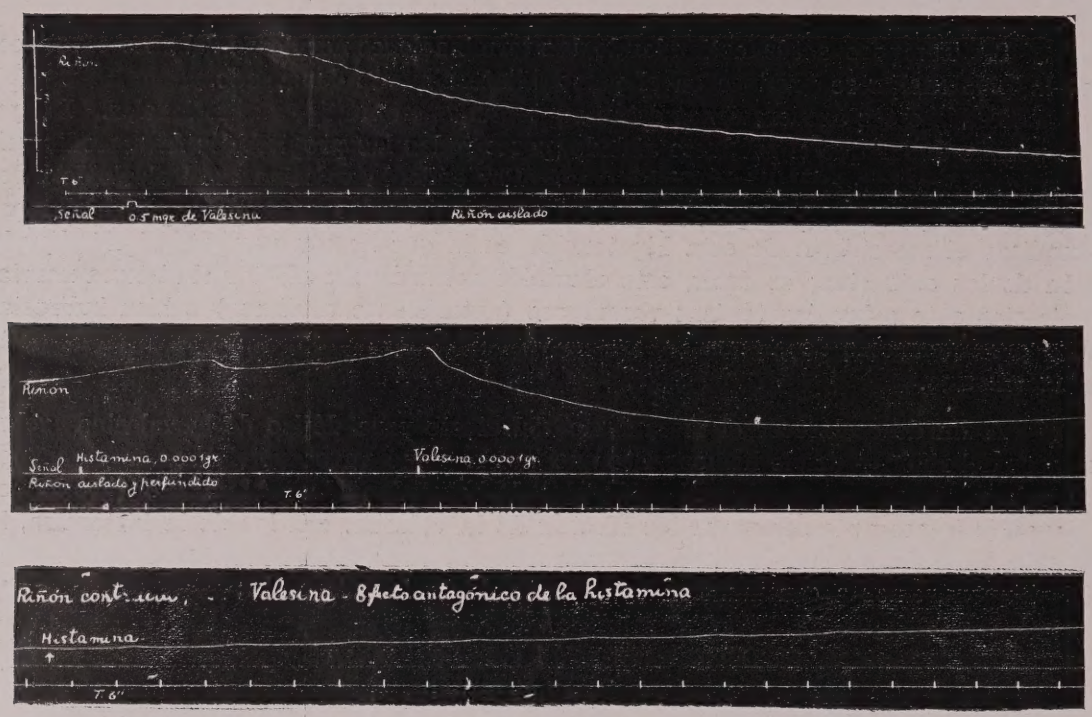


Fig. 4.—Modificaciones del volumen del riñón aislado y perfundido producidas por la valesina. Irrigación con Riger-Locke a 38°. Debajo de los nefrogramas se encuentran las señales eléctrica y de tiempo (1/10'). En el primer gráfico obsérvase la intensa y durable nefroconstricción después de irrigar el órgano con un Ringer que contenía 0.0005 gr. de clarhidrato de valesina.
En el segundo gráfico se empieza por practicar una irrigación con Ringer-Locke histaminado (con una cantidad de 0.0001 gr. de esta droga aproximadamente). La vasodilatación renal se produce. Entonces irrigamos con un líquido que contiene 0.0001 gr. de clorhidrato de valesina; el comienzo de la irrigación está indicado por la señal eléctrica. Vemos que la valesina contrarresta el efecto vasodilatador de la histamina en el riñón.
En el tercer gráfico, un riñón intensamente contraído por acción de la valesina es perfundido con Riger-Locke histaminado, observándose luego lenta y discreta nefroexpansión.

mente vasodilatado por acción histamínica lo irrigamos, de pronto, con solución de valesina, desaparece el efecto de la histamina. Este antagonismo entre ambos alcaloides no sólo puede apreciarse en la curva del trazado sino también en la salida del líquido por la vena. Si el caudal de salida era abundante por efecto de la vasodilatación histamínica, la valesina lo puede disminuír y casi suprimir. A la inversa, un menguado caudal de salida en el riñón valesinado puede recuperar su inicial cuantía por la añadidura de histamina.

DISCUSION

La acción vasoconstrictora de la valesina en el riñón es, en consecuencia, un resultado plenamente confirmado; verificándose así en el riñón in situ como en el riñón aislado.

El hecho es, sin embargo, paradójico; pues era de esperar que la valesina, substancia hipotensora por excelencia, y, lo que es más significativo, hipotensora por acción relajante sobre las arteriolas o capilares, actuara como un vasodilatador renal y no cual vasoconstrictor. Cosa similar ocurre con el bazo, que también disminuye de volumen durante la hipotensión, aunque, como postulamos anteriormente, esta esplenoconstricción puede originarse por una descarga compensadora de adrenalina, como sucede en el curso del shock histamínico, según Kellaway y Cowell (J. Physiol.1922, 57, 82). Si la hipotensión valesínica es originada por vasodilatación del área esplácni-

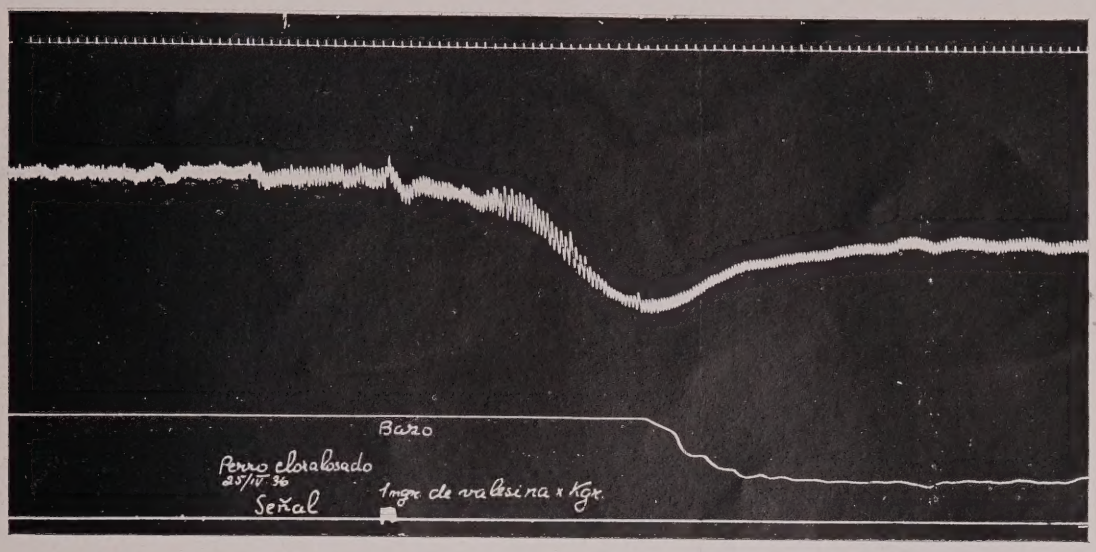


Fig. 5.—Curva de presión y esplenograma. Después de la inyección de la valesina la presión desciende y el bazo no se modifica. Es a partir del momento en que la presión inicia su ascenso cuando el bazo se contrae. Recuperación parcial de la presión y esplenoconstricción son, entonces, fenómenos simultáneos; posiblemente originados por idénticos factores. De éstos la descarga de adrenalina y un reflejo vasomotor pueden ser los mecanismos más importantes.

ca debemos, luego, hacer excepción de bazo y riñón; aún considerando que el primero sufre vasodilatación en el inicio de la caída de presión, este efecto es fugaz, siendo muy pronto reemplazada la vasodilatación esplénica por una permanente esplenoconstricción.

Una substancia que, por estos resultados, ofrece similitud con la valesina es la adenosina; I. Marcou, (C. R. Soc. de Biol., CIX, 788, 1932) ha determinado que este nucleósido produce, al mismo tiempo que una caída de la presión arterial, una disminución de los volúmenes esplénico y renal.

CONCLUSIONES

1. La valesina es el alcaloide tensio-activo de la Vallesia Dichotoma.

2. Posee todas las propiedades farmacodinámicas de los extractos de aquella planta. Por consiguiente, los efectos determinados por éstos se deben a este principio químico.

3. En consecuencia, la valesina es hipotensora. La interpretación de sus efectos sobre la respiración, corazón, volumen pulmonar y bazo, que han sido ya estudiados, está aún por establecerse.

3. El mecanismo de la hipotensión de acuerdo a los hechos experimentales, consiste en una relajación, por acción directa o indirecta, de las arteriolas o capilares.

4. No actúa sobre el sistema nervioso vegetativo, seno carotídeo ni sobre los centros vasoconstrictores, bulbar o medulares.

5. No tiene acción tóxica sobre el corazón.

6. Posee una intensa acción vasoconstrictora sobre el riñón que se verifica independientemente del sistema nervioso. Se trata, pues, de una acción directa. Pero este efecto no es, por lo general, durable. A la vasoconstricción sigue una vasodilatación que suele, en algunos casos, ser muy intensa. El mecanismo de esta vasodilatación renal está aún por determinarse.